UNIVERSITE PARIS VI

Faculté de Médecine Broussais-Hôtel-Dieu

1975 N°

251

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR :

Alain François NYIRI

né le 21-11-1947 à Paris 19°

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

INTERET DU DOSAGE DE L ACTIVITE RENINE PLASMATIQUE DANS LES VEINES RENALES ET LA VEINE CAVE INFERIEURE SUS RENALE.

ROLE DIAGNOSTIQUE, ROLE PRONOSTIQUE, LIMITES DE FIABILITE.

PRESIDENT : Monsieur Paul MILLIEZ PROFESSEUR

UNIVERSITE PARIS VI

Faculté de Médecine Broussais-Hôtel-Dieu

1975 **N°**

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR:

Alain François NYIRI

né le 21-11-1947 à Paris 19°

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

INTERET DU DOSAGE DE L ACTIVITE RENINE PLASMATIQUE DANS LES VEINES RENALES

ET LA VEINE CAVE INFERIEURE SUS RENALE.

ROLE DIAGNOSTIQUE, ROLE PRONOSTIQUE, LIMITES DE FIABILITE.

PRESIDENT : Monsieur Paul MILLIEZ PROFESSEUR

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MON EPOUSE,

MES ENFANTS,

MES PARENTS,

MA FAMILLE,

MES AMIS.

A notre Président de Thèse,

Le PROFESSEUR Paul MILLIEZ,

En hommage à ses Travaux et à son dévouement pour ses Etudiants.

au PROFESSEUR Joël MENARD,

qui nous a dirigé pour cette étude

Ainsi que toute son Equipe.

Au DOCTEUR Fabrice FONTALIRAN,

qui a effectué les prélèvements et réuni le matériel utilisé pour notre travail.

EN HOMMAGE A MES MAITRES,

- PROFESSEUR PERNOT, PROFESSEUR KERMAREC
- DOCTEUR JACQUOT, DOCTEUR DURAIN
- PROFESSEUR DEROT, PROFESSEUR TCHOBROUTSKY, DOCTEUR ASSAN
- PROFESSEUR MILLIEZ, PROFESSEUR MENARD, DOCTEUR CORVOL
- PROFESSEUR MAURICE, PROFESSEUR VALTY
- DOCTEUR GAMERMAN, DOCTEUR GILLOT, DOCTEUR MILEWSKI
- DOCTEUR CHARON, DOCTEUR DAUPTAIN.

I - INTRODUCTION.

Certes, moins de 1 % des hypertensions artérielles correspond à une étiologie, mais parmi ces hypertensions secondaires, les hypertensions artérielles d'origine rénale sont dans une proportion voisine de 90 %, avec environ 40 % pour les maladies de l'artère rénale et 60 % pour les néphropathies hypertensives.

C'est donc un problème quotidien et majeur devant une hypertension associée à une anomalie rénale unilatérale de savoir quelle est la responsabilité de cette anomalie dans la genèse de l'hypertension artérielle et en corollaire si la cure chirurgicale de cette anomalie a des chances de guérir l'hypertension artérielle.

C'est pour répondre à cette double question qu'ont été effectués, d'octobre 1973 à Juillet 1975, 46 prélèvements dans les veines rénales, dans le Service du Professeur MILLIEZ. Nous nous proposons d'exposer les résultats qui peuvent en être tirés, et les difficultés que présente cet examen.

II - ASPECTS THEORIQUES DE LA SECRETION INAPPROPRIEE DE RENINE DANS LES NEPHROPATHIES HYPERTENSIVES ET PLUS SPECIALEMENT DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE RENO-VASCULAIRE.

Pour la compréhension des buts et des résultats du dosage de l'A.R.P. dans les veines rénales, nous situerons d'abord le rôle du système rénine-angiotensine dans les néphropathies hypertensives, et plus spécialement, dans l'hypertension réno-vasculaire.

On sait en effet que la diminution de la pression de perfusion dans les artérioles afférentes de l'appareil juxta-glomérulaire déclenche la sécrétion de rénine. Cette rénine transforme l'angiotensinogène hépatique en Angiotensine I qui, sous l'influence de l'enzyme de conversion , libère l'Angiotensine II qui est le produit connu le plus puissamment hypertenseur.

Mais, la sécrétion de rénine induite par la diminution de la pression de perfusion de l'artère rénale est-elle la cause directe, nécessaire et exclusive de l'élévation des chiffres tensionnels ? Le mécanisme de l'hypertension est-il le même au stade de la maladie ou de l'expérimentation qu'à un stade plus tardif ?

1) La réalisation expérimentale de l'hypertension réno-vasculaire et les correspondances cliniques.

Le fait de ne retenir dans la définition de l'hypertension réno-vasculaire que l'hypoperfusion rénale par obstacle sur l'artère rénale ou ses branches élimine les hypertensions d'origine rénale par enveloppement (PAGE) ou striction (GROLLMANN et HARRISON) d'un ou des deux reins. Dans ces cas, la réduction néphronique intervient, au moins de façon associée, dans la genèse de l'élévation tensionnelle.

En parallèle clinique, se voient ainsi éliminées chez l'homme les atrophies rénales sans maladie de l'artère rénale, car l'hypertension artérielle y est encore moins bien analysée dans son mécanisme que ne l'est l'hypertension des maladies de l'artère rénale.

L'hypertension rénovasculaire est réalisée chez le rat, le chien, la brebis, le chat, par une diminution importante, brutale ou progressive du diamètre de l'artère rénale principale. Cette striction pouvant être réalisée d'un côté, alors que le rein controlatéral reste en place, d'un côté alors que le rein controlatéral a été enlevé, ou les deux côtés. Par ailleurs, on peut rapprocher du clamp sur l'artère rénale la ligature complète d'une branche de l'artère rénale avec néphrectomie controlatérale, et d'autre part, l'injection de microparticules dans les artères rénales. Dans tous les cas, l'hypoperfusion rénale est l'anomalie mécanique initiale.

A ces modèles animaux correspondent les maladies humaines de l'artère rénale : lésion sténosante athéromateuse

maladie fibromusculaire

anévrisme

compression extrinsèque du pédicule rénal

infarctus rénal

2) La stimulation du système rénine-angiotensine est-elle la cause de l'hypertension réno-vasculaire ?

C'est la réponse positive à cette question qui est à l'origine des nombreux travaux effectués depuis 1934 sur le système rénine-angiotensine. Depuis TIGERSTEDT et BERGMAN, on savait qu'un principe hypertenseur était présent dans le rein. Cette rénine produit l'Angiotensine II qui élève les chiffres tensionnels, à la fois par son action vaso-constrictive, et en stimulant la secrétion d'aldostérone par la surrénale, ce qui rend le bilan sodé positif.

De fait, la sténose expérimentale de l'artère rénale entraîne toujours immédiatement une sécrétion excessive de rénine. Mais, hormis ce fait initial, de nombreux arguments apparaissent ensuite qui sont susceptibles de faire rejeter la responsabilité du système rénine-angiotensine dans l'élévation des chiffres tensionnels : 3, notamment :

a - à un stade plus tardif de l'hypertension rénovasculaire, la rénine plasmatique revient vers des valeurs normales.

b - la rénine rénale augmente bien dans les protocoles expérimentaux où un clip est placé sur l'artère, le rein controlatéral restant en place. Mais elle n'augmente pas, en dépit de la présence d'un clip et en dépit d'une hypertension artérielle, lorsque le rein controlatéral est enlevé.

c) Si, préalablement à la sténose expérimentale d'une artère rénale, on traite les animaux d'expérience par la désoxycorticostérone et le NaCl, les reins se dégranulent et leur rénine disparaît. Néanmoins, le clip sur l'artère rénale augmente toujours la pression artérielle en dépit de l'absence de rénine rénale.

Mais aucun de ces trois arguments ne peut en fait être retenu contre le rôle causal de la stimulation du système rénine-angiotensine dans l'élévation des chiffres tensionnels :

1 - Initialement, la sécrétion de rénine par le rein clampé est parfaitement adaptée aux modifications locales de l'hémodynamique et totalement inadaptée à l'hémodynamique générale de l'organisme. Physiologiquement, en effet, la sécrétion de rénine est déclenchée lorsque la volémie efficace est diminuée :

. position debout (accumulation de sang dans les membres inférieurs et le foie).
. régime désodé (fuite urinaire de sodium).

La pathologie réalise également des circonstances identiques : cirrhose du foie, insuffisance cardiaque. La grossesse, par le même mécanisme d'anomalie dans la répartition des masses sanguines stimule aussi la sécrétion de rénine. Lorsqu'un clamp est placé sur une artère rénale, aucun désordre de ce type n'est présent dans l'organisme = la sécrétion de rénine produit un excès d'angiotensine qui stimule la production d'aldostérone par la surrénale et rend positif le bilan sodé. Les chiffres tensionnels s'élèvent. A cette situation, le rein controlatéral, non clampé, répond d'une façon parfaitement

adaptée par une diminution de la sécrétion de rénine et une natriurèse. Il empêche ainsi la constitution d'un nouvel équilibre entre le bilan sodé et la sécrétion de rénine. Les deux reins, le rein clampé (sécrétion de rénine, antinatriurèse) et le rein sain (pas de sécrétion de rénine, natriurèse) évoluent ainsi en opposition. A un stade tardif de la maladie expérimentale, la rénine rénale est augmentée du côté sténosé et diminuée du côté sain.

Cette influence compensatrice du rein sain n'existe évidemment pas dans les protocoles expérimentaux où, seul est en place, un rein clampé : de ce fait, la stimulation de la sécrétion de rénine est moindre, et le bilan sodé est plus facilement positif. Mais, dans les deux cas, l'inadaptation de la sécrétion de rénine est présente = bilan sodé légèrement positif, équilibré ou négatif et sécrétion trop importante de rénine quand un rein sain est présent.

Bilan sodé positif et sécrétion de rénine anormalement inchangée quand seul existe un rein sténosé.

Cette interprétation est parfaitement validée par les résultats expérimentaux de BIANCHI et coll., obtenus chez le chien dans les deux protocoles expérimentaux qui sont décrits ici (5-6). Les résultats de TOBIAN chez le lapin (7) et de LIARD chez le rat (8) sont en accord complet avec cette conception. MOHRING, de plus, a démontré le rôle critique de l'élévation tensionnele dans le déclenchement d'une fuite sodée par le rein sain, aboutissant à la maligni-

sation de l'hypertension artérielle (8)

2 - une valeur normale en chiffre absolu de rénine plasmatique ne suffit pas à éliminer une anomalie du système rénine-angiotensine. En effet, la réactivité vasculaire de l'angiotensine varie en fonction du bilan sodé : une même dose d'angiotensine, non pressive chez un sujet en régime normosodé devient pressive chez un sujet suivant un régime riche en sodium. Une sécrétion normale de rénine en présence d'un bilan sodé positif, peut, par ce mécanisme de potentialisation, avoir un rôle pathogène. De plus, il faut se garder de réduire le système à deux variables: vasoconstriction de l'angiotensine, bilan sodé positif. En effet, l'angiotensine peut perturber l'homéostasie de la pression artérielle par de nombreux autres mécanismes, en particulier, avec le système nerveux, tant au niveau central (11) que périphérique (12).

3 - Quant à la notion de rénine absente du rein après traitement par la désoxycorticostérone, c'est une notion fausse, due seulement aux limites de sensibilité des méthodes antérieurement utilisées pour mesurer la rénine rénale. L'hypertension rénale expérimentale chez l'animal surchargé en sodium se fait toujours en présence de rénine rénale.

Deux faits cliniques récents sont venus encore appuyer cette notion de sécrétion inappropriée de rénine, cause d'une hypertension artérielle.

a) les tumeurs de Wilms sécrétant de la rénine s'accompagnent d'hypertension artérielle. L'ablation de la tumeur guérit l'hypertension artérielle, sauf s'il existe des métastases

pulmonaires.

b - au stade terminal de l'insuffisance rénale chronique, la déplétion sodée assurée par les séances d'hémodialyse permet de ramener les chiffres tensionnels à des valeurs normales chez la majorité des patients. Chez certains patients, néanmoins, l'hypertension artérielle ne disparaît qu'après binéphrectomie. La normalisation des chiffres tensionnels n'est obtenue qu'après disparition de l'excès de rénine circulante (14).

3) L'inhibition du système rénine-angiotensine a-t-elle renseigné sur la responsabilité du système dans la genèse de l'hypertension artérielle réno-vasculaire ?

Depuis 1967, des anticorps anti-Angiotensine II de haute affinité ont été obtenus et utilisés pour approfondir le mécanisme de l'hypertension artérielle réno-vasculaire.

Tous les résultats sont concordants (15-16) : les animaux immunisés activement contre l'angiotensine II développent des hypertensions artérielles réno-vasculaires.

Pourtant, ils ne répondent plus par une montée tensionnelle à l'injection d'Angiotensine II ou de rénine. Un tel résultat n'est certainement pas une preuve définitive pour nier à la production excessive de rénine et d'angiotensine une responsabilité quelconque dans l'élévation des chiffres tensionnels. Le fait que les anticorps circulants neutralisent l'angiotensine ou la rénine exogènes ne démontre pas que la production endogène d'Angiotensine II est neutralisée. En effet, le lieu de produc-

tion exacte de l'angiotensine II est inconnu. Avant de conclure que les variations de la sécrétion de rénine dans l'hypertension réno-vasculaire ne font que suivre le bilan sodé et ne concourent pas à l'élévation tensionnelle, des expériences de neutralisation plus certaine du système rénine-angiotensine sont nécessaires et il faut tenir compte d'autres résultats déjà obtenus ou en cours d'étude (17, 18).

Le système rénine-angiotensine peut en effet être inhibé par d'autres mécanismes :

- transfert passif d'anticorps angiotensine II ,
- inhibition de l'angiotensine II,
- inhibition de l'enzyme de conversion par le SQ 20 475 ou le SQ 20 881,
- inhibition de la réaction rénine-substrat par divers inhibiteurs,
- administration d'anticorps-anti-rénine.

Ces expériences sont encore trop récentes pour permettre une conclusion. Mais, s'il se révélait possible d'abaisser la tension artérielle par ses mécanismes d'autant plus facilement que la part de responsabilité de la rénine dans l'augmentation tensionnelle est plus importante (clip sur une artère rénale, rein controlatéral présent), on aurait à la fois un renseignement physiopathologique, un test diagnostique et une ligne thérapeutique. Cette éventualité semble plus proche depuis les chutes tensionnelles rapportées par les groupes de LARAGH et de STREETEN après administration d'un inhibiteur compétitif de l'Angiotensine II, la Sarcosine 1-

Alanine 8 Angiotensine II (19, 20) ou d'un blocage de la sécrétion de rénine par le d-1-propranolol (21). De la même façon, une suppression de la sécrétion de rénine par le propranolol s'est accompagnée d'une normalisation des chiffres tensionnels, chez un hémodialysé chronique, hypertendu malgré une déplétion sodée intense. (22).

III - MATERIEL ET METHODES DU DOSAGE DE L'ACTIVITE RENINE PLASMATIQUE DANS LES VEINES RENALES.

1) Technique du prélèvement :

Le prélèvement de sang pour la mesure de l'A.R.P. s'est fait dans les veines rénales droite et gauche et dans la veine cave inférieure sus-rénale par le moyen d'une sonde de type U.S.C.I. introduite par voie veineuse fémorale, le plus souvent droite.

La sonde a été montée dans les veines rénales sous surveillance d'un amplificateur de luminence, la bonne mise en place de l'extrêmité du cathéter a été assurée, d'une part, par la visualisation à l'amplificateur d'un produit de contraste injecté à la seringue, et d'autre part, lors du prélèvement par une mesure conjointe de la PO_2. Seuls, ont été retenus le résultat montrant une différence de PO_2 entre veine rénale d'une part et VCI d'autre part, au moins supérieure à 5 mmHg et une différence entre la PO_2 des veines rénales également inférieure à 6 mmHg sauf dans un cas où l'existence d'une bulle d'air dans le prélèvement était évident.

A noter qu'il n'y a eu aucun incident inquiétant au cours de ces prélèvements. Les seules manifestations gênantes ont été

parfois des poussées tensionnelles, ailleurs des chutes tensionnelles transitoires avec accélération du rythme cardiaque, ces manifestations essentiellement au moment de l'introduction de la sonde dans les veines rénales et au moment de l'injection de l'embol du produit de contraste. Ces manifestations transitoires n'ont pas eu d'autres conséquences que d'amener l'opérateur à terminer assez rapidement l'épreuve.

Il n'y a eu aucun cas d'infection ni de phlébo-thrombose. Aucun traitement antibiotique ni anticoagulant préventif. Le caractère douloureux a été jugé par les malades tout à fait modéré, se réduisant à l'anesthésie des plans cutanés lors de l'abord fémoral.

2) Technique de dosage de l'A.R.P.

Les dosages ont eu lieu dans le Laboratoire du Professeur J. BAILLET.

Le prélèvement pour le dosage est de 2 cm3 dans une seringue refroidie, contenant 0,1 ml d'EDTA NH4 pH 6,5. L'échantillon est immédiatement placé dans la glace, puis centrifugé à 4° C à 2000 t/m., le plasma est ensuite gardé, congelé à - 25° C jusqu'au moment du dosage. Les deux principaux écueils rencontrés dans ce premier temps sont :

- une exposition trop longue du prélèvement à la température ambiante.
- une hémolyse qui fausse les résultats.

Le dosage lui-même est maintenant d'une technique facile et très fiable. Il porte non sur la concentration de rénine,

mais sur la mesure de son activité par dosage radio-immunologique de la quantité d'Angiotensine I produite dans certaines conditions strictes d'incubation du plasma en présence d'un mélange inhibiteur empêchant toute conversion de l'Angiotensine I en Angiotensine II et toute dégradation de l'Angiotensine I.

3) Les malades retenus pour cette étude.

L'épreuve a été pratiquée chez 46 malades hypertendus présentant une anomalie rénale unilatérale à l'U.I.V. et/ou à l'artériographie.

En tenant compte des chiffres indiqués pour la PO_2 , 18 malades ont dû être éliminés.

Pour les 22 restant, un malade a dû encore être éliminé : son activité rénine dans la VCI n'a pu être dosée, du fait d'un incident technique.

Ainsi, 27 malades seulement sur 46 ont un résultat interprétable, soit 59 % environ.

A noter toutefois que sur les 20 derniers malades: 12/20 = 60%
4/6 pour les 6 derniers malades, soit 67 %.

Les malades se répartissent de la façon suivante :

Groupe I : Artériographie rénale normale : 4 malades
3 présentent une petite anomalie à l'U.I.V.
1 étant supect d'une tumeur

Groupe II: Anomalie unilatérale de l'artère rénale :
11 malades qui représentent la pzrtie la plus intéressante de cette enquête.

Groupe III : Anomalie unilatérale du parenchyme rénal sans maladie de l'artère rénale :

7 malades.

Groupe IV : Infarctus rénal : 5 malades

4) Les critères de curabilité chirurgicale proposables à partir du dosage de l'A.R.P.

. Les travaux de VAUGHAN et Coll. démontrent l'excellent pronostic chirurgical, lorsque trois critères se trouvent réunis :

1 - une activité rénine plasmatique périphérique

2 - un rapport

$$\frac{\text{A.R.P. veine rénale côté malade-A.R.P. de l'artère rénale}}{\text{A.R.P. artère rénale}} \geqslant 0,48$$

3 - un rapport

$$\frac{\text{A.R.P. veine rénale côté sain-A.R.P. artère rénale}}{\text{A.R.P. artère rénale}} \neq 0$$

. En fait, les dossiers que nous avons consultés, traduisent que les indications chirurgicales ont été essentiellement portées en fonction du seul critère du rapport

$$\frac{\text{A.R.P. côté rein malade}}{\text{A.R.P. côté rein sain}} > 1,50 \quad \text{(Critère I)}$$

. Si l'on prend comme critères :

d'une part, le rapport

$$\frac{\text{A.R.P. veine rénale côté malade} - \text{A.R.P. artère rénale}}{\text{A.R.P. artère rénale}} > 0,48$$

(Critère II)

d'autre part, le rapport

$$\frac{\text{A.R.P. veine rénale côté sain} - \text{A.R.P. artère rénale}}{\text{A.R.P. artère rénale}} < 0,10$$

(Critère III)

on peut écrire, du fait que l'A.R.P. dans la veine cave inférieure est sensiblement égale à celle du système artériel (pas d'absorption tissulaire) que :

le critère II s'écrit :

$$\frac{\text{A.R.P. veine rénale côté malade} - \text{A.R.P. V.C.I}}{\text{A.R.P. V.C.I}} > 0,48$$

et le critère III :

$$\frac{\text{A.R.P. veine rénale côté sain} - \text{A.R.P. V.C.I}}{\text{A.R.P. V.C.I}} < 0,10$$

Il est, du reste, intéressant de noter que si l'on écrit le

critère II $\frac{\text{A.R.P.M} - \text{A}}{\text{A}} > 0,48$ et le critère III $\frac{\text{A.R.P.S.} - \text{A}}{\text{A}} < 0,10$

on peut déduire que $\text{A.R.P.M.} > 0,48\ \text{A} + \text{A}$

$$\text{A.R.P.M.} > \text{A}(0,48 + 1)$$

$$> 1,48\ \text{A}$$

que $\text{A.R.P.S.} < 0,10\ \text{A} - \text{A}$

$$\text{A.R.P.S.} < \text{A}(0,10 + 1)$$

$$\text{A.R.P.S.} < 1,10\ \text{A}$$

$$\text{ou} \quad \frac{1}{\text{A.R.P.S.}} > \frac{1}{1{,}10\ A}$$

$$\text{d'où} \quad \frac{\text{A.R.P.M}}{\text{A.R.P.S.}} > \frac{1{,}48\ A}{1{,}10\ A}$$

$$\frac{\text{A.R.P.M.}}{\text{A.R.P.S.}} > 1{,}35$$

Ce rapport est de 1,50 si $\frac{\text{A.R.P.M.} - A}{A} = 0{,}50$ $\frac{\text{A.R.P.S.} - A}{\bar{A}} = 0$

Donc, les critères II et III, lorsqu'ils sont remplis, confirment sensiblement le critère I. Ce qui est confirmé dans notre étude où les 7 malades répondant aux critères II et III, répondent tous au critère I.

IV - RESULTATS ET COMMENTAIRES.

Le dosage de l'A.R.P. dans les veines rénales est particulièrement utile et intéressant, surtout lorsque l'analyse des résultats se fait en fonction des critères corrects. Six points notamment se dégagent de cette étude :

1 - aucun incident infectieux, aucun incident thrombotique n'est survenu. Aucun traitement préventif n'est à administrer hormis quelques sédatifs mineurs avant l'examen.

2 - les malades ont considéré l'examen comme peu douloureux ; l'un d'eux : P.B.(27) a accepté sans difficultés que l'examen soit refait, du fait d'erreurs techniques à deux reprises.

3 - si l'on considère les malades du groupe I, les trois malades : J.M. (I), P.D. (2), C.P. (3) qui ne présentaient aucune anomalie sur l'artériographie, ne répondent ni au critère I, ni aux critères 2 + 3. Le 4ème malade, S.M. (4) qui, malgré une artériographie normale, remplit les trois critères d'opérabilité est fortement suspecte d'une tumeur à rénine et mériterait, contrairement à ce qui a été décidé jusqu'alors d'être opéré.

4 - Hormis cette malade, 7 patients de cette étude répondent aux trois critères d'opérabilité. Six appartiennent au

groupe II et présentent une sténose de l'artère rénale bien visible à l'artério, un appartient au groupe IV présentant des lésions artérielles rénales profondes avec infarctus rénal à l'artériographie. Aucun de ces sept patients n'appartient au groupe III, c'est-à-dire au groupe des anomalies parenchymateuses rénales sans maladie autonome de l'artère rénale.

Pour cinq de ces sept patients associant des lésions artérielles à l'artériographie et des critères d'opérabilité, les dossiers font état d'une contre-indication au moins temporaire à l'intervention:

J.D.(5) du fait que les chiffres tensionnels sont inférieurs à 14/10 cm Hg sous 3 Visken lors des contrôles réguliers.

M.R.(6), du fait du refus du chirurgien d'intervenir chez un patient au réseau vasculaire général trop médiocre

H.M.(7), du fait de l'absence de signes évocateurs à l'U.I.V. (pas de retard d'apparition, pas de trop belle image, pas de retard de lavage à l'urée) et d'une sténose de seulement 50 % à l'artériographie et enfin d'une A.R.P. dans la V.C.I. non augmentée. Cette attitude en fait revient à douter de la valeur des résultats que l'on peut tirer du dosage de l'A.R.P. des veines rénales et va quelque peu à l'encontre de l'enthousiasme de cette thèse, mais aussi des résultats positifs qui s'en dégagent.

R.V.(10), du fait des risques chirurgicaux accrus par l'excès de poids et l'insuffisance coronarienne, mais aussi de la longue durée d'évolution de l'H.T.A., ce qui constitue en effet, un argument de poids contre l'intervention, de

même que l'hérédité familiale chargée, surtout du côté maternel.

J.L.G. (23), pour des raisons, a priori peu claires ...

. Pour les deux autres patients, un seul a continué à être suivi dans le Service du Professeur MILLIEZ, mais pour ce seul malade qui présentait à la fois les trois critères d'opérabilité et qui a été opéré et suivi, le résultat est tout à fait satisfaisant à distance de sa néphrectomie avec une pression artérielle à 13/8 sans aucun traitement.

Ceci est également à rapprocher du malade éliminé de cette étude, du fait de l'absence de dosage de l'A.R.P. dans la V.C.I., mais qui répondait au critère I de façon très franche, et dont l'A.R.P. périphérique de la veille donne à penser qu'il aurait également rempli les autres critères, et chez qui l'intervention a été un succès complet.

5 - Parmi les malades de cette étude qui ont été opérés et dont l'évolution a été suivie et figure au dossier, quatre ont été opérés sans répondre aux trois critères d'opérabilité. Tous quatre demeurent hypertendus après l'intervention chirurgicale.

Pour l'un, S.M. (14), ce n'est pas un véritable échec, car on prévoyait la persistance de l'hypertension artérielle, mais il fallait sauver le rein par une revascularisation par greffon, du fait de l'absence d'hypertrophie contro-latérale et du pronostic de thrombose complète à moyen ou long terme de l'artère malade. Pour les autres, il s'agit d'échec de

l'intervention par indication insuffisamment pesée.

6 - Enfin, il faut souligner à propos de deux observations la part capitale dans la conduite thérapeutique des résultats du dosage de l'A.R.P. dans les veines rénales : en effet, chez deux patients, M.T.M.(2) et M.D. (15), l'aspect serré de la sténose à l'artériographie plaidait pour une cure chirurgicale. Chez Mme M.T.M.(2), l'artériographie montrait une sténose jugée importante sur l'artère rénale droite, des valeurs sensiblement égales de l'A.R.P. des veines rénales contre-indiquant à elles seules l'intervention. De même, chez M.D.(15), les résultats du dosage de l'A.R.P. des veines rénales sont venues remettre en cause une décision d'intervention déjà prise un peu hâtivement sur l'aspect de sténose jugée très serrée sur l'artère rénale droite. Toutefois, on peut objecter devant de telles circonstances qu'il ne faille pas hésiter à reprendre l'examen de l'A.R.P. des veines rénales quelques mois plus tard.

Il ressort ainsi assez nettement la place fondamentale du dosage de la rénine des veines rénales vis-à-vis des autres moyens d'investigation à visées diagnostique et pronostique.

- Il permet de se passer :

  . d'une part, de l'étude de la dose pressive d'angiotensine, test dangereux, d'intérêt limité, qui n'a jamais été pratiqué chez ces 27 malades.

  . d'autre part, de l'étude des épreuves fonctionnelles rénales à rénine séparée (Howard), pénible dangereuse, infidèle, qui n'a jamais non plus été pratiquée.

- Quant au néphrogramme isotopique, dont les résultats demeurent sujets à de grandes variations pour un même malade : R.S.(16), il a été demandé chaque fois qu'une néphrectomie pouvait être envisagée, comme critère de bon fonctionnement du rein controlatéral. Dans ces conditions, un résultat même assez approximatif peut suffire.

- Quant aux critères du degré de sténose à l'U.I.V. et à l'artériographie en fonction du retard de lavage à l'urée et du retard hémodynamique à l'artériographie, ils ne sont pas constants, ne permettant pas à eux seuls de conclure.

Le dosage de l'A.R.P. des veines rénales était le seul à apprécier la responsabilité sur l'hypertension artérielle d'une baisse du débit de l'artère rénale. Comme le montrent les sténoses fonctionnellement significatives avec U.I.V. normale et les sténoses serrées à l'artériographie sans élévation significative de la sécrétion de rénine, donc non fonctionnelles.

Néanmoins, le dosage de l'activité rénine plasmatique des veines rénales connaît ses limites.

- on voit que le pourcentage d'examens interprétables est faible (59 %) par rapport au nombre des examens effectués. Un des malades a dû subir trois fois l'examen pour obtenir finalement un résultat correct.

Toutefois, ce pourcentage s'améliore avec le temps et le nombre croissant d'examens pratiqués (60 % de résultats interprétables pour les 20 derniers malades ; 67 % pour les 6 derniers).

L'opérateur pense du reste pouvoir arriver à des chiffres de 90 à 95 % avec l'habitude et une maîtrise technique de plus en plus poussée.

Par ailleurs, si le dosage de l'A.R.P. est devenu une technique fiable, ce qu'elle n'était pas à ses débuts, notamment lors des premiers essais de cette série, elle n'en demeurera pas moins un examen coûteux de laboratoire très spécialisé et réclame des délais de réponse assez longs.

On comprend donc que, malgré l'incertitude sur le lieu exact du prélèvement et le dosage de l'A.R.P., cet examen ne puisse être répété facilement et qu'il faille tenir compte d'un seul dosage en règle de l'A.R.P. de chaque veine rénale. On peut penser néanmoins que lorsque l'artériographie montre une sténose très serrée et qu'un dosage de l'A.R.P. des veines rénales ne montre pas d'anomalie, il soit légitime de le répéter deux, voire trois fois, à quelques mois d'inter-

valle et de tenir compte pour l'indication opératoire du résultat le plus pathologique . VAUGHAN montre également que si on trouve une activité rénine plasmatique périphérique élevée en même temps qu'un rapport

$$\frac{\text{A.R.P. veine rénale côté malade - A.R.P-V.C.I.}}{\text{A.R.P. - V.C.I}} < 0,48$$

il y a une erreur technique, et l'examen doit être repris.

Signalons ici que le dosage de l'A.R.P. des veines rénales gagnerait à être pratiqué dans le cadre d'un protocole beaucoup plus rigoureux. En s'assurant, d'une part, que le malade n'a pas pris de médicaments diurétiques ou antihypertenseurs récemment, qu'il est en équilibre sodé; d'autre part, que des examens tels l'artériographie ne soient pas effectués la veille, ce qui gêne l'abord fémoral et ajoute une inconnue supplémentaire sur la valeur des chiffres obtenus. Ainsi, l'exploration d'une hypertension artérielle chez un malade présentant une anomalie rénale unilatérale suspecte d'être responsable de cette hypertension, doit durer une huitaine de jours pour effectuer le dosage de l'A.R.P. dans les veines rénales dans des conditions correctes.

. Quoiqu'il en soit, le dosage de l'A.R.P. dans la veine rénale :

1 - est rigoureusement indispensable en cas d'hypertension artérielle avec maladie de l'artère rénale visible à l'artériographie.
Seul,cet examen est en mesure d'apporter une réponse correcte sur le caractère significatif ou non de la sténose

et de concourir au bon pronostic de cure chirurgicale.

2 - est indispensable pour les malades hypertendus présentant un infarctus rénal.

Peut-être, est-ce dans ces cas que l'on gagnerait à utiliser des sondes très fines permettant le cathétérisme des différentes veines du rein suspect, ce qui semble techniquement réalisable et apporterait beaucoup au pronostic d'une néphrectomie partielle.

3 - Dans les autres cas, notamment en cas d'atrophie rénale, sans maladie de l'artère rénale, cette étude ne semble pas montrer que le dosage puisse déboucher sur une sanction chirurgicale. Tout au plus, confirme-t-il que, dans les cas de petit rein petite artère, le primum novens n'est pas une maladie artérielle.

4 - Enfin, dans les cas où l'artériographie est normale et l'activité rénine plasmatique normale, l'examen n'est pas à pratiquer.

Toutefois, ces paramètres ne suffisent pas à décider de l'indication opératoire. D'autres critères interviennent comme :

1. l'ancienneté de l'hypertension artérielle.
2. l'existence d'une hérédité importante : père et mère hypertendus.
3. un trouble de la glycorégulation.
4. une protéinurie
5. un excès pondéral
6. une insuffisance rénale en cas de néphrectomie, mais aussi :
   a - la réponse à un traitement médical simple (6 à 8 comprimés par jour.
   b - le sérieux du malade.
   c - l'association à d'autres maladies, notamment vasculaires.

CONCLUSION

L'exploration du système rénine-angiotensine des malades hypertendus concourt à faire le diagnostic des causes chirurgicalement curables de cette maladie, et entre en compte pour la discussion d'une indication chirurgicale.

Dans le Service du Professeur MILLIEZ, d'Octobre 1973 à Juillet 1975, 46 malades ont bénéficié d'un dosage d'activité rénine plasmatique (A.R.P.) dans les deux veines rénales et la veine cave inférieure sus-rénale. Ce triple prélèvement permet de savoir si le rein malade sécrète plus de rénine que le rein sain et si le rein présumé sain capte plus de rénine qu'il n'en sécrète. Si le dosage de l'A.R.P. ne pose plus actuellement de problème majeur sur le plan technique, la technique de prélèvement du sang dans les veines rénales reste, elle, un geste relativement difficile. Il est absolument nécessaire de s'assurer que la totalité de sang veineux d'un seul rein est prélevé à droite comme à gauche, et n'est pas contaminée par du sang venu de la veine cave inférieure ou utéro-ovarienne.

Si l'on prend comme critère un contenu en oxygène du sang veineux rénal supérieur d'au moins 5 mmHg au sang de la veine cave inférieure, 27 épreuves seulement sont interprétables, une l'est, à cause du dosage de rénine, 18 le sont, du fait de la qualité insuffisante du prélèvement sanguin. Cette qualité augmente nettement en fonction de l'expérience de la personne qui effectue le prélèvement.

Cet examen a, par ailleurs, l'avantage d'être parfaitement anodin et bien accepté : aucune thrombose, aucune infection n'ont été observées sur les 46 patients de ce travail.

Trois critères d'indication chirurgicale ont été analysés dans cette thèse :

- le rapport A.R.P. du rein malade sur l'A.R.P. du rein sain.
- l'intensité de sécrétion du rein malade.
- l'existence d'un arrêt de sécrétion du rein sain.

Deux approches possibles de l'investigation du système rénine-angiotensine n'ont pu, à tort, être obtenues chez ces 27 sujets :

- une mesure correcte de l'A.R.P. en position debout, en régime normosodé, en l'absence de tout traitement depuis deux mois,
- un test thérapeutique utilisant l'administration de bêta-bloquant ou d'inhibiteur du système rénine-angiotensine.

Dans cas, une maladie unilatérale de l'artère rénale était présente. Dans 7 cas, une maladie parenchymateuse unilatérale. Dans 5 cas, il s'agissait d'infarctus rénaux. Dans 4 cas, l'artériographie était normale, l'un de ces 4 cas étant très suspect d'être porteur d'une tumeur sécrétant de la rénine, du fait de l'existence d'un gradient considérable d'A.R.P. entre le rein gauche et le rein droit.

Les critères retenus pour interpréter l'épreuve sont au nombre de trois :

- le rapport A.R.P. rein malade/A.R.P. rein sain
- le rapport $\frac{\text{A.R.P. rein malade-A.R.P. veine cave inférieure}}{\text{A.R.P. veine cave inférieure}}$
- le rapport $\frac{\text{A.R.P. rein sain-A.R.P. veine cave inférieure}}{\text{A.R.P. veine cave inférieure}}$

Sur le premier critère : 10 sur 23 doivent être opérés.
Sur le deuxième critère : 13 sur 23 doivent être opérés.
Sur les critères 2 + 3 : 8 sur 23 doivent être opérés.
Sur les critères 1 + 2 + 3 : 7 sur 23 doivent être opérés.

Ces conclusions ne peuvent s'interpréter que, confrontées aux paramètres cliniques suivants :

- âge du sujet
- existence d'un excès de poids, d'un diabète, d'une insuffisance rénale, d'une hypercholestérolémie.
- existence d'une maladie vasculaire généralisée.
- antécédents familiaux.
- réponse à un traitement anti-hypertenseur simple.
- psychisme et désirs du malade.

7 malades sur 23 ont été opérés . Un seul, sur les dosages de rénine, était indiscutablement à opérer. Six étaient discutables ou ne devaient pas être opérés.

En conclusion, l'intérêt du dosage est d'autant plus certain que l'épreuve est anodine. Les conditions de réalisation de 1973 à 1975 ont été malheureusement défectueuses, notamment à deux niveaux :

- les prélèvements sont encore mal faits.
- les malades insuffisamment préparés et suivis.

Tableau I

	Malades	Rein incriminé	Natriurèse	A.R.P. Veine rén. Côté malade	A.R.P. Veine rén. Côté sain	A.R.P.v.c.i.	A.R.P. vrm / A.R.P. vrs	V.R.S.-VCI / VCI	V.R.M-VCI / VCI
1	J.M.	G	37	1,77	1,47	1,53	1,20	-0,04	+0,16
2	P.D.	D	97	6,66	5,33	5,00	1,25	+0,07	+0;33
3	C.P.	D	84	2,07	1,43	1,33	1,45	+0,08	+0,56
4	S.M.	D	5	80,00	20,57	34,00	4,90	-0,40	+1,36
	Maladie de l'artère rénale								
5	J.D.	G	155	7,34	3,47	4,27	2,16	-0,02	+0,75
6	M.R.	G	34	32,00	12,00	14,66	2,66	-0,18	+1,18
7	H.M.	D	64	2,23	1,10	1,43	2,12	-0,19	+0,56
8	P.B.	G	39	1,20	0,83	0,70	1,45	+0,19	+0,71
9	J.B.	D	8	2,50	1,50	2 00	1,67	-0,25	+0,25
10	R.V.	G	112	0,50	0,33	0,33	1,51	0	+0,52
11	M.T.M.	G	32	1,56	1,43	1,16	1,09	+0,23	+0,34
12	M.G.	G	19	10,00	1,96	2,80	5,20	-0,30	+2,58
13	C.W.	D	123	5,50	2,66	2,60	2,07	+0,02	+1,12
14	S.M.	D	38	5,00	3,80	2,66	1,32	+0,43	+0,88
15	M.D.	G	32	1,66	1,63	1,10	1,02	+0,48	+0,51

	Malades		Rein indriminé	Natriurèse	A.R.P. Veine rén. Côté malade	A.R.P. Veine rénale côté sain	A.R.P.v.c.i.	A.R.P.vrm / A.R.P. vrs	V.R.S.VCI / VCI	V.R.M.-VCI / VCI
Anomalie unilatérale du parenchyme rénal										
16	R.S.		D	68	22,40	20,00	20,00	1,12	0	+0,14
17	J.B.		G	106	2,10	1,87	1,53	1,12	+0,22	+0,37
18	B.H.		D	?	0,73	0,55	0,63	1,33	-0,13	+0,06
19	B.E.		D	100	6,33	5,66	4,10	1,12	+0,38	+0,54
20	J.M.R.		G	35	0,40	0,30	0,40	1,34	-0,25	0
21	A.S.		G	?	0,56	0,46	0,43	1,22	+0,07	+0,30
22	R.L.		D	43	2,66	1,73	1,33	1,54	+0,31	+1
Infarctus rénal										
23	J.L.G.		G	13	1,80	0,81	1,10	2,21	-0,26	+0,64
24	J.F.		G	36	5,50	3,33	4,53	1,65	-0,26	+0,21
25	M.L.		D	38	7,00	4,83	3,86	1,45	+0,25	+0,81
26	J.P.E.		D	130	8,70	7,50	8,40	1,03	-0,11	+0,04
27	P.B.		D	34	3,33	2,93	3,40	1,14	-0,14	-0,02

Tableau II

Malades présentant une sténose unilatérale de l'artère rénale.

Malades	sexe	âge	taille	poids	créatinine	protéinurie	lipides	glucides	anc.HTA	HTA père	HTA mère
J.D.(5)	M	34	1,71	66	10	0	Ch. 3,75	Nl	2 ans	0	0
M.R.(6)	M	53	1,69	57	9	0	Normal	Nl	3 ans	oui	0
H.M.(7)	M	40	1,76	88	9	0	hyper-tg	Nl	5 ans	?	oui
P.B.(8)	M	50	1,72	77	12	0	normal	HGPO path.	2 ans	oui	0
J.B.(9)	F	33	1,60	58	9	0	Ch. 3,50	Nl	15 ans	0	0
R.V.(10)	M	55	1,70	94	12	0	normal	Nl	25 ans	0	oui
M.T.M.(11)	F	51	1,55	51	14	0,18g/j.	?	Nl	5 ans	0	0
M.G. (12)	M	26	1,79	92	17	0	Nl	HGPO path	8 ans	oui	0
C.W. (13)	F	51	1,60	50	9	0	Ch. 3,32	Nl	2 ans	0	0
S.M. (14)	M	54	1,65	60	13	0,09g/j	normal	Nl	5 mois	?	oui
M.D. (15)	F	48	1,51	45	9	2,70g/j	normal	HGPO Path.	4 mois	0	0

Tableau III

Critères proposés	Anomalie unilatérale de l'artère rénale	anomalie unilatérale du parenchyme	Infarctus rénal
Critère I : $\frac{\text{A.R.P. vrm}}{\text{A.R.P. vrs}} > 1,5$	7 malades sur 11 J.D.(5) M.R.(6) H.M.(7) J.B.(9) R.V.(10) M.G.(12) C.W.(13)	1 malade sur 7 R.L. (22)	2 malades sur 5 J.L.G.(23)J.F. (2
Critère II : $\frac{\text{A.R.P.vrm - A.R.P. vci}}{\text{A.R.P.vci}} > 0,48$	9 malades sur 11 J.D.(5) M.R.(6) H.M.(7)P.B.(8) R.V.(10)M.G.(12)C.W.(13) S.M.(14 M.D.(15)	2 malades sur 7 R.L. (22) B.E. (19)	2 malades sur 5 J.L.G. (23) M.L. (25)
Critère III $\frac{\text{A.R.P. vrs - A.R.P. vci}}{\text{A.R.P. vci}} < 0,10$	7 malades sur 11 J.D.(5) M.R.(6) H.M.(7) J.B.(9) R.V.(10) M.G.(12) C.W. (13)	4 malades sur 7 R.S.(16)B.H.(18) J.M.R.(20) A.S. (21)	4 malades sur 5 J.L.G.(23) J.F.(24 J.P.B.(26) P.B.(2
Critère I + Critère II	6 malades J.D.(5) M.R.(6) H.M. (7) R.V.(10) M.G.(12) C.W.(13)	1 malade R.L. (22)	1 malade J.L.G. (23)
Critère II + Critère III	6 malades J.D.(5) M.R.(6) H.M.(7) R.V.(10)M.G. (12) C.W.(13)	Aucun	1 malade J.L.G. (23)
Critère I + II + III	6 malades J.D.(5) M.R.(6) H.M. (7) R.V.(10)M.G. (12) C.W.(13)	Aucun	1 malade J.L.G. (23)

Tableau IV

Malades du Tableau III réunissant les critères de curabilité.

Malades	Décision d'intervention	Si abstention, raisons figurant au dossier du malade
J.D.(5)	non opéré	T.A. contrôlée à 14/10 par 3 comprimés de Visken
M.R.(6)	non opéré	Réfuté par le chirurgien, du fait d'un trop médiocre réseau vasculaire général
H.M.(7)	non opéré	T.A. jugée bien contrôlée par Bêtabloqueurs, absence de signes fonctionnels à l'U.I.V. , sténose de 50 % seulement à l'artériographie, rénine V.C.I. normale.
R.V. (10)	non opéré	Réfuté pour obésité, insuffisance coronarienne et du fait d'un critère I limite à 1,56.
M.G. (12)	opéré avec succès	
C.W. (13)	opérée ?	
J.L.G. (23)	non opéré	?

Tableau V

Malades opérés	Intervention	Critères réunis	Evolution
I S.M. (14)	Revascularisation du rein droit par prothèse en dacron	II Seul indication à discuter	demeure hypertendu
2 M.G. (12)	Néphrectomie totale gauche.	I + II + III A opérer	guérison totale: TA 13/8
3 J.B. (9)	Revascularisation du rein droit par greffon	I + III indication à discuter	?
4 P.B. (27)	Néphrectomie totale droite	III seul Ne pas opérer	demeure hypertendu
5 M.L. (25)	Néphrectomie totale droite	II seul - Indication à discuter	?
6 J.F. (24)	Néphrectomie totale gauche	I + III - Indication à discuter.	demeure hypertendu
7 A.S. (21)	Néphrectomie totale gauche	III seul - Indication à discuter	demeure hypertendu

Malades présentant une sténose unilatérale de l'artère rénale

Malades	Compte-rendu d'U.I.V.				Compte-rendu d'artério	Rénines en faveur d'une sténose efficace	Indication chirurgica
	Asymétrie de taille(1 cm)	Retard apparition	Trop belle image	W.O +			
J.D.(5)	O	O	O	oui à G.	Sténose A.R.G.	oui	à opérer
M.R.(6)	O	O	O	O	Sténose très serrée art. pol. inf. G.	oui	à opérer
H.M.(7)	O	O	O	O	Sténose A.R.D	oui	à opérer
A.R.(8)	O	O	O	O	Sténose serrée ARG + dilat. post. Sténot.	non	discuter
J.B.(9)	O	O	O	O	Stén. serrée drte discrète à gauche	non	discuter
R.V.(10)	O	O	O	O	Sténose A.R.G. 50% + dilat. post. Sténot.	oui	à opérer
M.T.M. (11)	O	O	O	O	Sténose importante A.R.D.	non	ne pas opé
M.G. (12)	oui	oui à G	O	/	Petite art. G. par extravasation sur artério 1966	oui	à opérer
C.W. (13)	oui	?	?	?	Petite artère drte sténose ostiale	oui	à opérer
S.M. (14)	oui	O	O	O	Sténose 90 % A.R.D. + dilat. post. Stén.	non	discuter
M.D. (15)	oui	oui à D	O	oui à D	stén. ARD très serrée	non	discuter

B I B L I O G R A P H I E

1. PAGE I.H. : Production of persistent arterial hypertension by cellophane perinephritis. JAMA, 113, 2046, 1939.

2. GROLLMANN A. and HARRISON T.R. : Effect of rigid sodium restriction on blood pressure and survival of hypertensive rats. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 60, 52, 1945.

3. GOLDBLATT A. : Studies on experimental hypertension due to renal ischemia. Ann. Intern. Med. 69, 11, 1937.

4. MENARD J., MEYER Ph. et MILLIEZ P. : L'hypertension artérielle d'origine rénale : sécrétion inappropriée de rénine. La Presse Médicale, 75, 2084, 1967.

5. BIANCHI G., TENCONI L.T. and LUCCA R. : Effect in the conscious dog of constriction of the renal artery to a sole remaining kidney on haemodynamics, sodium balance, body fluid volumes, plasma renin concentration and pressor responsiveness to angiotensin. Clin. Sci. 38, 741, 1970.

6. BIANCHI G., BALDOLI E., LUCCA R. and BARBIN P. : Pathogenesis of arterial hypertension after the constriction of the renal artery leaving the opposite kidney intact both in anesthetized and in the conscious dog. Clin. Sci., 42, 651-664, 1972.

7. TOBIAN L., COFFEE K. and MAC GREA P. : Contrasting exchangeable sodium in rats with different types of Goldblatt hypertension. Amer. J. Physiol. 217, 458, 1969.

8. LIARD J.F. and PETERS G. : Mechanism of the fall in blood pressure after "unclamping" in rats with goldblatt type hypertension. Experientia, 26, 743, 1970.

9. MOHRING J., MOHRING B., NAUMANN H.J., PHILIPPI A., HOMSY E., ORTH H., DAUDA G., KAZDA S. and F. GROSS : Salt and water balance and renin activity in renal hypertension of rats. Amer.J. Physiol (in press).

10. BLAIR WEST J.R., CAIN M.C., CATT K.J.,COGHLAN J.P., DENDON D.A., FUNDER J., NELSON J.F., SCOGGINS B.A. and WRIGHT R.D. : Role of the kidney in experimental reno-vascular hypertension. Circulat. Res. Supp. II, 149, 1970.

11. FERRARIO C.H., GILDENBERG P.L. and Mc CUBBIN J.W. : Brief reviews : cardio-vascular effects of angiotensin mediated by the central nervous system. Circulat. Res. 30, 257, 1972.

12. ALEXANDRE J.M., CHEVILLARD C., MEYER P., PAPANICOLAOU P. et MILLIEZ P. : Actions de l'angiotensine sur la transmission adrénergique in "Acquisitions Médicales Récentes". Flammarion Ed. Paris, 1970, p. 291.

13. MAROSVARI I., KONTOR E. and KALAY K. : Renin secreting Wilm's tumour. Lancet, i, 1180, 1972.

14. Groupe de Recherche sur l'Hypertension Artérielle (Hôpital Broussais, Paris). Indications de la binéphrectomie. Actualité néphrologiques de l'Hôpital Necker. Flammarion Ed. P. 123, 1970.

15. MAC DONALD G.S., BOYD G.W. and PEART S.N. : Renal hypertension and angiotensin antibodies. Amer. Heart J., 138, 1972.

16. EIDE I. : Renovascular hypertension in rats immunized with angiotensin II. Circulat. Res. 30, 149, 1972.

17. BRUNNER H.R., KIRSCHMAN J.D., SEALEY J.E. and LARAGH J.H. : Hypertension of renal origin : evidence for two different mechanisms. Science, 174, 1344, 1971.

18. CHRISTLIEB A.R. and HICKLER R.B. : Blood pressure response and antibody formation in spontaneously hypertensive rats and normal albino rats, after immunization against angiotensin II. Endocrinology, 91, 1064, 1972.

19. BRUNNER H.R., GAVRAS H. and LARAGH J.H. : Angiotensin II blockhade in man by Sar^1 - Ala^8 angiotensin II for understanding and treatment of high blood pressure. Lancet, ii, 1045, 1973.

20. STREETEN D.P.H., ANDERSON G.H., FREIBERG J.M. and DALAKOS T.G. : Use of an angiotensin II antagonist (Saralasin) in the recognition of "angiotensinogenic" hypertension. New Engl. J. Med. 292, 657, 1975.

21. BUHLER F.R., LARAGH J.H., BAER L., VAUGHAN Jr E.D. and BRUNNER H.R. : Propranolol inhibition of renin secretion. A specific approach of diagnosis and treatment of renin-dependent hypertensive diseases. New Engl. J. Med., 287, 1209, 1972.

22. LESKI M., NGUYEN Phanh Tam et MENARD J. : Traitement par le Propranolol de l'hypertension artérielle de l'hémodialyse périodique. J. Urol.Nephrol. 79, 1973.

23. GAVRAS H., BRUNNER H.R., LARAGH J.H., SEALEY S.E., GAVRAS I. and VOKOVICH R.A. : An angiotensin converting-enzyme inhibitor to identify and treat vasoconstrictor and volume factors in hypertensive patients. New Engl. J. Med., 1974, 291, 817.

24. MEYER Ph., ECOIFFIER J., ALEXANDRE J.M., DEVAUX C., GUIZE L., MENARD J., BIRON P. et MILLIEZ P. : Pronostic value of plasma renin activity in renovascular hypertension. Circulation, 36, 507, 1967.

25. BOURGOIGNIE J., KURZ S., CATANZARD F.J., SERIRAT P. and PERRY H.M. Renal venous renin in hypertension . Amer. J. Med. 48, 332, 1970.

26. BIANCHI G., CAMPOLO L., VEGETO A., PIETRA V. and PIUZZA U. : The value of plasma renin concentration per se, and its relation to plasma and extracellular fluid volume in diagnosis and pronosis of human renovascular hypertension. Clin. Sci., 39, 559, 1970.

27. STOCKIGTH J.R., COLLINS R.D., NOAKES C.A., SCHAMELAN M. and BIGLIERI E.G. : Renal vein renin in various forms of renal hypertension. Lancet, I, 1194, 1972.

28. VAUGHAN Jr E.D., BUHLER F.R., LARAGH J.H., SEALEY J.E.,BAER L. and BARD R.H. : Renovascular hypertension : renin measurements to indicate hypersecretion and controlateral suppresion, estimate renal plasma flox, and score for surgical curability. Amer. J. Med. 55, 402, 1973.

29. MICHELAKIS A.M., FOSTER J.H., LIDDLE G.W., RHAMY R.K, KUCHEL O. and GORDON R.D. : Measurements of renin in both renal veins. Its use in diagnosis of renovascular hypertension. Arch. Int. Med. 120, 444, 1967.

30. VAUGHAN and Coll., Amer. J. Med., Sept. 1975